

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Andrea Štefić

LIJEČENJE NESANICE U OBITELJSKOJ MEDICINI

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Andrea Štefić

LIJEČENJE NESANICE U OBITELJSKOJ MEDICINI

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Izv. Prof. dr. sc. Ines Diminić-Lisica, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Leonardo Bukmir, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Branislava Popović, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Tatjana Čulina, dr. med.

Rad sadrži 37 stranica, 0 slika, 4 tablice, 40 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Ines Diminić – Lisica, dr. med. na pristupačnosti, strpljenju i savjetima kojima mi je uvelike pomogla u pisanju diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. NESANICA	2
3.1. Epidemiologija.....	2
3.2. Posljedice i javnozdravstveni značaj	2
3.3. Rizični čimbenici.....	3
3.4. Komorbidne bolesti	4
4. PRISTUP PACIJENTU S NESANICOM	5
4.1. Anamneza	5
4.1.1. Sadašnja anamneza (anamneza spavanja)	5
4.1.2. Ranije bolesti.....	6
4.2. Ocjenke ljestvice i kriteriji za dijagnozu nesanice	7
5. NEFARMAKOLOŠKE METODE LIJEČENJA NESANICE I NJIHOVA PRIMJENA U OBITELJSKOJ MEDICINI	10
5.1. Kognitivno-bihevioralna terapija.....	10
5.1.1. Edukacija o higijeni spavanja.....	11
5.1.2. Kontrola stimulusa	12
5.1.3. Restrikcija spavanja.....	13
5.1.4. Relaksacija	14
5.1.5. Kognitivna terapija	15
6. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE NESANICE.....	16

6.1.	Benzodiazepini	18
6.2.	Nebenzodiazepinski hipnotici ili "Z-lijekovi"	20
6.3.	<i>Off label</i> uporaba lijekova u liječenju nesanice	21
6.4.	Ostali lijekovi	23
6.4.1.	Melatonin i analozi melatonina	23
6.4.2.	Antagonisti oreksinskih receptora	25
6.4.3.	Biljni pripravci	25
6.5.	Farmakoterapija nesanice u pacijenata s kroničnim bolestima	26
7.	RASPRAVA	27
8.	ZAKLJUČCI.....	29
	SAŽETAK.....	30
	SUMMARY	31
	LITERATURA.....	32
	ŽIVOTOPIS	37

1. UVOD

Nesanicu najjednostavnije možemo definirati kao "subjektivnu smetnju uspavljivanja i/ili održavanja spavanja i/ili nedovoljnog spavanja, pri čemu je smanjena kvaliteta spavanja, a javlja se i dnevna pospanost." (1) Dugo vremena se na nesanicu gledalo kao na simptom i dio kliničke slike primarno psihičkih, ali i somatskih oboljenja. No, nakon otkrića da liječenje osnovnog poremećaja često ne dovodi do izlječenja pridružene nesanice, ukazala se potreba definiranja nesanice kao zasebnog kliničkog entiteta sa pripadajućim uzrocima, simptomima i posljedicama. Iz tog razloga je nekadašnja podjela na primarnu i sekundarnu nesanicu u novije vrijeme napuštena. (2,3)

Nesanicu kao zaseban entitet možemo podijeliti na akutnu, koja traje kraće od tri mjeseca, obično nastaje zbog stresnih životnih situacija i u pravilu ne zahtijeva liječenje te na kroničnu, koja traje dulje od tri mjeseca i mora se liječiti. (3) Oko 6% opće populacije razvijenih zemalja boluje od kronične nesanice. Osim činjenice da je nesanica najčešći poremećaj spavanja i općenito jedan od najčešćih poremećaja u populaciji, prema učestalosti je također i treći ili četvrti simptom zbog kojeg se pacijenti obraćaju za pomoć liječniku obiteljske medicine. (1,2) Unatoč tome, nesanici se često pridaje premalo pažnje u smislu prevencije i adekvatne terapije, a glavni razlozi su nedovoljna informiranost o posljedicama koje može imati na pacijenta te manjak vremena koje liječnik može posvetiti pojedinom pacijentu u jednom posjetu ordinaciji. (4,5)

S obzirom da vrlo mali broj pacijenata boluje od teške nesanice koja zahtijeva upućivanje drugim specijalistima, upravo je liječnik obiteljske medicine taj koji će liječiti većinu pacijenata koji pate od nesanice. Zbog toga je nužno da svaki liječnik obiteljske medicine bude upoznat s osnovama farmakološkog liječenja te prednostima nefarmakološkog liječenja nesanice i mogućnostima implementacije istih u praksi.

2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je ukazati na važnost nesanice ne samo kao čestog simptoma brojnih bolesti i stanja već i kao zasebnog kliničkog entiteta koji značajno doprinosi pogoršanju osnovnih bolesti i smanjenju kvalitete života pacijenata. Sukladno tome, u radu će se dati sažet i jasan pregled mogućih terapijskih opcija za liječenje nesanice kao čestog problema s kojim se pacijenti javljaju u ambulantu obiteljske medicine.

3. NESANICA

3.1. Epidemiologija

Istraživanja su pokazala da je prevalencija nesanice u razvijenim zemljama u posljednjih par godina narasla na čak 10%, a u Europskim zemljama ta brojka varira od 5,7% u Njemačkoj do čak 19% u Francuskoj. Jedino istraživanje do sada provedeno u Republici Hrvatskoj otkrilo je da od nesanice boluje čak 26% stanovništva, od čega 15% od lakšeg, a 11% od teškog i dugotrajnog oblika.

Sociodemografski čimbenici povezani sa većom učestalošću nesanice su ženski spol, srednja i niža stručna sprema, slabiji mjesečni prihodi i starija životna dob. Studije su pokazale kako učestalost nesanice znatno raste s dobi. Dok je u trećem desetljeću života učestalost u žena 12%, a u muškaraca 6%, u populaciji starijih od 70 godina prevalencija raste na čak 41% u žena i 23% u muškaraca. (2,3) S obzirom na sve veći udio starijeg stanovništva u općoj populaciji, očekivano je da će prevalencija nesanice i ubuduće nastaviti s porastom.

3.2. Posljedice i javnozdravstveni značaj

Pacijenti koji pate od nesanice češće su umorni kroz dan, imaju manje energije i motivacije za obavljanje svakodnevnih aktivnosti, često su razdražljivi i osjećaju se neshvaćenima od strane drugih, što ima negativan utjecaj na odnose u obitelji i socijalni život. Zbog loše kvalitete spavanja i smanjenog dnevnog funkcioniranja dolazi do smanjenja kognitivnih funkcija poput

pažnje, koncentracije i pamćenja te smanjene produktivnosti, a zabilježen je i povećan rizik prometnih nesreća. Zbog svega navedenog, kod pacijenata s lošom kvalitetom spavanja dolazi do značajnog pada kvalitete života, a čak je i zabilježen povećan rizik od suicida. Osim što je nesanica značajan problem za pojedinca, također predstavlja i financijski teret na zdravstveni sustav zbog potrebe za čestim propisivanjem lijekova čemu pridonosi činjenica da je nedostatak sna prepoznat i kao važan rizični čimbenik za obolijevanje od kardiometaboličkih bolesti poput pretilosti, dijabetesa i hipertenzije. (5,6,7)

3.3. Rizični čimbenici

Rizični čimbenici za nastanak nesanice su brojni i raznoliki. Najčešće se javlja kao posljedica loše higijene spavanja, nepravilnog rasporeda spavanja i korištenja psihostimulirajućih supstanci poput kofeina ili nikotina. Nerijetko se javlja i kao posljedica uzimanja nekih lijekova, kao što su antidepresivi, hormoni štitnjače, oralni kontraceptivi, antikonvulzivi ili steroidi. Poremećaji cirkadijarnog ritma koji nastaju kao posljedica smjenskog rada ili mijenjanja vremenskih zona mogu također rezultirati nesanicom, kao i stresne situacije koje uzrokuju prilagodbenu ili situacijsku nesanicu.

U pacijenata koji duže vrijeme pate od nesanice, može se javiti takozvana psihofiziološka nesanica koja može potrajati i dugo nakon nestanka uzročnog čimbenika. Zbog negativnih emocija koje povezuju sa neprospavanim noćima i posljedičnim dnevnim umorom javlja se anticipirajuća anksioznost koja sama po sebi postaje uzrok nesanice. Ona je uvjetovana nekim podražajem, obično krevetom ili spavaćom sobom, zbog čega je pacijentu izrazito teško zaspati upravo tamo gdje bi mu trebalo biti najugodnije – kod kuće, u vlastitom krevetu. (1,8)

Kao rizični čimbenici za pojavu nesanice prepoznata su i neka obilježja ličnosti poput neuroticizma, introvertiranosti i perfekcionizma, a iako je još nerazjašnjeno je li češća pojavnost nesanice u obitelji rezultat naslijeđa ili naučeno ponašanje, taj podatak svakako upućuje na moguću genetsku sklonost razvoju ovog poremećaja. (2,5) U novije vrijeme sve je učestalije

postalo korištenje elektroničkih uređaja poput mobitela, tableta i laptopa, posebice u krevetu i to prije spavanja. Istraživanja su pokazala da izloženost takvim izvorima svjetla prije spavanja interferira s normalnim lučenjem melatonina te time smanjuje pospanost, produljuje vrijeme potrebno za usnivanje i smanjuje kvalitetu sna. (9)

Sve prethodno navedene rizične čimbenike možemo, prema Spielmanovom 3P modelu, svrstati u jednu od tri skupina - predisponirajuće, precipitirajuće i podržavajuće čimbenike. Predisponirajući čimbenici su dob, spol, nasljedna sklonost ili pak određene crte ličnosti. Na njih se nastavljaju precipitirajući čimbenici koji neposredno dovode do nesanice, kao što su stresne situacije, komorbidne bolesti ili primjerice smjenski rad. U osoba koje razviju loše mehanizme kojima se pokušavaju nositi sa nesanicom, poput čestog drijemanja danju, prekomjerne upotrebe lijekova i anticipatorne anksioznosti, takva ponašanja i navike postaju podržavajući čimbenici koji redovito dovode do kronične nesanice. (3, 10)

3.4. Komorbidne bolesti

U populaciji pacijenata koji boluju od nesanice dokazano je veća prevalencija komorbidnih bolesti. Najčešći poremećaji komorbidni s nesanicom su psihički poremećaji i to u prvom redu anksiozni i depresivni poremećaji. Osobe koje boluju od nesanice imaju 10 puta veću šansu za razvoj depresivnog i čak 17 puta veću šansu za razvoj anksioznog poremećaja. Čak oko 80% pacijenata s teškom depresijom pati od nesanice, i obratno, 40% osoba s kroničnom nesanicom ima teži psihički poremećaj i to najčešće poremećaj raspoloženja. Od ostalih psihičkih poremećaja s nesanicom su izrazito povezane i sve vrste poremećaja ovisnosti, kao i posttraumatski stresni poremećaj (2,8) Nesanica je često udružena i sa drugim poremećajima spavanja ili poremećajima koji se javljaju tijekom spavanja kao što su apneja u snu i sindrom nemirnih nogu. Ostali poremećaji često praćeni nesanicom su artritis, maligne bolesti, kronična bolna stanja, gastroezofagealna refluksna bolest, bolesti prostate, koronarna bolest, hipertenzija, srčano zatajivanje i dijabetes. Većina navedenih bolesti povećava rizik od nesanice

ali je isto tako nesanica rizični čimbenik za njihov nastanak stoga je vremenski redoslijed pojave tih poremećaja i njihovu uzročno posljedičnu povezanost nerijetko teško odrediti. U svakom slučaju, liječenje nesanice u pacijenata s komorbidnim bolestima, osim što pridonosi poboljšanju kvalitete života, može i povoljno djelovati u smislu poboljšanja osnovne ili komorbidne bolesti. To je posebice izraženo u kod pacijenata koji boluju od depresije kod kojih liječenje nesanice dokazano dovodi do bržeg smanjenja depresivnih simptoma. (2,10)

Tablica 1: Česte bolesti komorbidne s nesanicom (Izvor: Riemann D et al: European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of Sleep Research)

Psihijatrijske bolesti	Somatske bolesti	Neurološke bolesti	Bolesti ovisnosti
<ul style="list-style-type: none"> • depresivni poremećaj • bipolarni poremećaj • generalizirani anksiozni poremećaj • panični poremećaj • posttraumatski stresni poremećaj • shizofrenija 	<ul style="list-style-type: none"> • kronična opstruktivna plućna bolest • dijabetes mellitus • kronične bubrežne bolesti • infekcija virusom hiv-a • maligne bolesti • reumatske bolesti • kronična bol • apneja u snu 	<ul style="list-style-type: none"> • neurodegenerativne bolesti • fatalna obiteljska nesanica • cerebrovaskularne bolesti • multipla skleroza • traumatska ozljeda mozga • sindrom nemirnih nogu 	ovisnost o: <ul style="list-style-type: none"> • alkoholu • nikotinu • kofeinu • marihuani • opioidima • kokainu • amfetaminima • "dizajnerskim drogama"

4. PRISTUP PACIJENTU S NESANICOM

4.1. Anamneza

4.1.1. Sadašnja anamneza (anamneza spavanja)

Uzimanje anamneze u pacijenata s nesanicom mora biti detaljno i sveobuhvatno. Pacijent će se obično sam požaliti na one tegobe koje mu predstavljaju najveći problem, bilo da su to teškoće usnivanja, rano buđenje, premalo sna ili njegova loša kvaliteta. Najčešći problem na koji se pacijenti žale je održavanje spavanja za što su najčešće zaslužna buđenja tijekom noći. U starijih

pacijenata čest problem predstavlja prerano buđenje dok su poteškoće s usnivanjem češće među mlađom populacijom (5)

Na liječniku je da detaljno ispita pacijenta o trajanju i učestalosti tegoba, okolnostima njihovog javljanja ili zbivanjima koja se podudaraju s pojavom simptoma te njihovim posljedicama poput umora, dnevne pospanosti, promjena raspoloženja i poteškoća s koncentracijom. Utvrđivanjem trenutnog obrasca spavanja otkrivamo kvalitetu i količinu sna. Ako za to postoji mogućnost, idealno bi bilo pacijentu savjetovati da barem dva tjedna vodi dnevnik spavanja. Uz pomoć dnevnika, ali i bez njega, svakako treba prikupiti podatke o aktivnostima koje prethode spavanju (npr. konzumacija kofeina, alkohola, pušenje, pijenje lijekova, tjelesna aktivnost, gledanje televizije ili korištenje elektroničkih uređaja), o vremenu odlaska na spavanje, vremenu potrebnom za usnivanje, učestalosti buđenja tijekom noći, vremenu buđenja i ustajanja iz kreveta te eventualnom dnevnom spavanju ili drijemanju. Važno je ispitati i postoje li neki vanjski čimbenici koji bi mogli utjecati na teškoće usnivanja, kao što je temperatura sobe, dodatni izvori svjetlosti ili buke ili aktivnosti drugih osoba koje ometaju san. Pacijenta također treba pitati je li do sada već imao problema s nesanicom i ako da, je li koristio kakve lijekove, koliko dugo i jesu li mu pomogli. (2,4,8)

4.1.2. Ranije bolesti

Pacijenti koji boluju od psihičkih bolesti, a uz to pate i od nesanice, nekad će se prije požaliti na nesanicu nego na psihičke teškoće. Uvijek treba imati na umu, pogotovo zbog čestog komorbiditeta tih bolesti, mogućnost postojanja podležeće psihičke bolesti, posebno anksioznog ili depresivnog poremećaja. (3)

U obradi nesanice treba dobro promisliti postoje li kod pacijenta neke poznate bolesti koje bi mogle uzrokovati probleme sa spavanjem, kao što su bolesti pluća, kardiovaskularne, neurološke, reumatološke, maligne ili neke druge bolesti prethodno navedene kao komorbidne s nesanicom. Važan je i podatak o uzimanju lijekova koji za nuspojavu mogu imati nesanicu, a

također su navedeni u poglavlju o rizičnim čimbenicima. Trebalo bi procijeniti ima li pacijent rizične čimbenike i simptome drugih poremećaja spavanja, kao što su apneja u snu (pretilost, hrkanje, ozljeda nosa, prekidi disanja i hvatanje zraka u snu, hipertenzija, pušenje), sindrom nemirnih nogu (nemir i trzajni pokreti nogama praćeni parestezijama poput trnaca ili pečenja), periodični poremećaj pomicanja ekstremiteta ili bruksizam (škripanje zubima, glavobolja). U otkrivanju nekih od tih simptoma najbolje nam mogu pomoći heteroanamnestički podaci od osobe s kojom pacijent spava u krevetu.

Važno je napomenuti da se neki pacijenti kod kojih se nesanica javlja kao posljedica somatskih bolesti neće uvijek sami požaliti na probleme sa spavanjem pošto im oni nisu primarna tegoba već bi liječnik trebao ciljanim pitanjima poput "Osjećate li se odmoreno kad se ujutro probudite?" otkriti postojanje problema sa spavanjem kako bi aktivno tragao za simptomima nesanice s ciljem olakšavanja pacijentovih tegoba. (4,8)

4.2. Ocjenske ljestvice i kriteriji za dijagnozu nesanice

Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB-10) nesanicu definira kao poremećaj karakteriziran nezadovoljavajućom kvalitetom i/ili kvantitetom spavanja koja traje tijekom duljeg razdoblja, a može se kategorizirati pod šifrom F51.0 - neorganska nesanica i G67.0 - poremećaj zaspivanja i trajanja sna. U novim revizijama Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-5) i Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (ICSD-3) napuštena je podjela nesanice na primarnu i sekundarnu. Umjesto toga, uveden je pojam poremećaja s nesanicom (*insomnia disorder*), a kriteriji za dijagnozu istog sistematizirani su u tablici 2. Autori Europskih smjernica za dijagnostiku i liječenje nesanice predlažu da se za dijagnosticiranje kronične nesanice koriste upravo navedeni kriteriji iz ICSD-3 koje je 2014. donijela Američka akademija za medicinu spavanja. (2,3,11,12)

Tablica 2: Kriteriji za postavljanje dijagnoze nesanice sukladno DSM-5 i ICSD-3 (Izvor:

Hodoba D. Poremećaji spavanja – sabrane teme s didaktičkom namjenom)

		DSM-5: poremećaj s nesanicom	ICSD-3: kronični poremećaj s nesanicom
A	Pritužba na nezadovoljstvo kvantitetom ili kvalitetom spavanja	Teškoće usnivanja, teškoće prosnivanja (česta buđenja ili problemi s ponovnim usnivanjem), ranojutarnje buđenje s nemogućnošću ponovnog usnivanja	
B	Prateće teškoće	Klinički značajna patnja ili oštećenje u socijalnom, radnom, edukacijskom, akademskom, bihevioralnom ili drugim važnim područjima funkcioniranja	Jedan ili više od navedenih simptoma koji se odnose na teškoće noćnog spavanja: <ol style="list-style-type: none"> 1. Umor/malaksalost 2. Oštećenje pažnje, koncentracije ili pamćenja 3. Oštećenje u socijalnom, radnom ili akademskom funkcioniranju 4. Poremećaj raspoloženja, iritabilnost 5. Pospanost tijekom dana, bihevioralni problemi (npr. hiperaktivnost, impulzivnost, agresija) 6. Smanjena motivacija, energija, inicijativa 7. Sklonost pogreškama, nezgodama 8. Zabrinutost ili nezadovoljstvo spavanjem
C	Učestalost	Teškoće sa spavanjem pojavljuju se barem 3 noći tjedno	
D	Trajanje	Teškoće sa spavanjem prisutne su barem 3 mjeseca	
E	Aдекватna mogućnost	Teškoće sa spavanjem pojavljuju se unatoč adekvatnoj mogućnosti za spavanje	
F	Povezanost s drugim poremećajima	Nesanica se ne može bolje objasniti i ne pojavljuje se isključivo u tijeku drugog poremećaja spavanja-budnosti	
G	Povezanost sa psihoaktivnim tvarima	Nesanica se ne može pripisati fiziološkim učincima neke psihoaktivne tvari	
H	Povezanost sa psihičkim poremećajima ili zdravstvenim stanjem	Istodobno prisutni psihički poremećaji i zdravstvena stanja ne objašnjavaju adekvatno predominantne pritužbe na nesanicu	

Probir pacijenata s nesanicom u ambulanti obiteljske medicine može započeti postavljanjem samo jednog do dva pitanja pacijentima za koje sumnjamo da bi mogli patiti od nesanice. Zbog vremenske ograničenosti uzimanje detaljne anamneze spavanja ili savjetovanje vođenja dnevnika spavanja bilo bi poželjno ograničiti na one pacijente sa klinički značajnom nesanicom. U selekciji takvih pacijenata mogu nam poslužiti brojne ocjenjske ljestvice, a za potrebe primarne zdravstvene zaštite osobito se dobrim pokazao Upitnik o težini nesanice (ISI - *Insomnia severity index*) čiji je hrvatski prijevod, zajedno sa uputama za korištenje u praksi dostupan na <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/insomnia-severity-index>. (3,13) Za procjenu ozbiljnosti pretjerane dnevne pospanosti može se koristiti Epworthova ljestvica pospanosti (Tablica 3) u kojoj pacijent ocjenjuje vjerojatnost zaspavljivanja u određenim situacijama bodovima od 0 do 3, a ukupni zbroj bodova veći ili jednak 10 ukazuje na pretjeranu dnevnu pospanost. (8)

Tablica 3 : Epworthova ljestvica pospanosti (Izvor: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-simptomi/nesanica-i-pretjerana-pospanost-danju>)

Okolnosti	Za svaku okolnost vjerojatnost zaspavljivanja bolesnik sam procjenjuje kao: nikakvu (0), malu (1), umjerenu (2) ili veliku (3) Zbroj ≥ 10 ukazuje na abnormalnu pospanost danju.
Sjedenje i čitanje	
Gledanje TV-a	
Mirno sjedenje na javnom mjestu	
Neprekidna vožnja automobilom u trajanju od 1 h u svojstvu suvozača	
Mirni odmor tijekom poslijepodneva	
Sjedenje i razgovaranje s nekim	
Mirno sjedenje nakon ručka (bez konzumacije alkohola)	
Sjedenje u automobilu koji se na nekoliko minuta zaustavio u prometnoj gužvi	

5. NEFARMAKOLOŠKE METODE LIJEČENJA NESANICE I NJIHOVA PRIMJENA U OBITELJSKOJ MEDICINI

5.1. Kognitivno-bihevioralna terapija

Kognitivno bihevioralna terapija nesanice (*Cognitive behavioural therapy for insomnia - CBT-I*) prema svim smjernicama smatra se prvom linijom liječenja nesanice. Sastoji se od psihoedukacije o spavanju i higijeni spavanja, kognitivne terapije te tehnika restrikcije spavanja, kontrole stimulusa, i relaksacije. Sve navedene metode usredotočene su na eliminaciju čimbenika koji podržavaju nesanicu, a za cilj imaju edukaciju pacijenata, redukciju podražnosti te modifikaciju pogrešnih navika i vjerovanja vezanih uz spavanje. (2,3)

Prednosti kognitivno bihevioralne terapije u usporedbi sa farmakološkim metodama liječenja nesanice su višestruke. Iako je kratkoročno učinak jednak učinku hipnotika, dugoročno se pokazala učinkovitijom u poboljšanju kvalitete i kvantitete spavanja, a velika prednost je što nema mogućnosti navikavanja, a nuspojave su minimalne ili nepostojeće. Prednosti se posebno dobro očituju u populaciji starijih pacijenata s kroničnim bolestima i komorbidnom nesanicom koji čine velik dio populacije u skrbi obiteljskog liječnika. Liječenje nesanice potencijalno doprinosi poboljšanju komorbidnih bolesti, a smanjivanje propisivanja sedativa i hipnotika smanjuje rizik od sedacije, padova i drugih nuspojava kao i mogućnost egzacerbacija nekih kroničnih bolesti. Dodatna prednost je što ovakva vrsta terapije smanjuje potrebu za propisivanjem hipnotika pa ne pridonosi polifarmaciji koja je raširena u toj populaciji. Ipak, činjenica je da je pacijentima puno jednostavnije popiti tabletu nego mijenjati životne navike te obrasce mišljenja i ponašanja. Zajedno sa vremenskom ograničenošću i potrebom za dodatnom edukacijom liječnika obiteljske medicine to čini ovakve metode liječenja teško upotrebljivima u svakodnevnoj praksi. Upravo zato će se u idućim poglavljima pokušati dati jasan opis svake od navedenih metoda kao i mogućnosti njihove što jednostavnije praktične primjene. (14,15)

Dosadašnja istraživanja pokazala su da se i skraćenim verzijama kognitivno bihevioralne terapije provedenima od strane liječnika obiteljske medicine mogu postići značajni učinci u liječenju nesanice. No, pristup pacijentu 'jedan na jedan' nije nužno jedina opcija liječenja. Postoje istraživanja koja su pokazala da su grupne terapije predvođene medicinskim sestrama koje su prošle kratku edukaciju također vrlo učinkovite u terapiji nesanice. (16,17,18) Osim toga, u novije vrijeme sve se češće istražuje učinkovitost internetske kognitivno bihevioralne terapije. Iako njena učinkovitost za sad nije jednaka učinkovitosti terapije provedene od strane liječnika ili terapeuta, također pokazuje obećavajuće rezultate. Potrebno je dodatno usavršavanje takvih metoda i provedba dodatnih istraživanja o njihovoj učinkovitosti. (3,19) Ova saznanja svakako otvaraju brojne mogućnosti za buduću jednostavnu i ekonomičnu primjenu kognitivno bihevioralne terapije u praksi.

5.1.1. Edukacija o higijeni spavanja

Edukacija o higijeni spavanja svakako je korisna i lako primjenjiva metoda i može biti dobar početni korak u stvaranju povoljnih predispozicija za uspješan nastavak liječenja. No, ipak se ne preporuča kao jedina, već samo kao komplementarna metoda liječenja. Ona podrazumijeva poticanje onih ponašanja i okolišnih faktora koji doprinose boljoj kvaliteti i kvantiteti sna, te reduciranje onih koji ju smanjuju. Tako će se primjerice pacijentima objasniti da bi spavaću sobu ili krevet u kojem spavaju trebali koristiti samo za spavanje i seksualni odnos. U spavaćoj sobi trebaju eliminirati izvore svjetla i buke te za vrijeme spavanja izbjegavati velike varijacije u sobnoj temperaturi. Prije spavanja trebaju izbjegavati korištenje elektroničkih uređaja, jedenje i pijenje većih količina hrane i pića (posebice alkoholnih) te vježbanje. S druge strane, treba ih potaknuti na redovitu fizičku aktivnost kroz dan, ali ne četiri sata prije spavanja. Važno je pokušati utjecati na, ako ne eliminaciju, onda barem ograničavanje konzumacije kofeinskih i nikotinskih proizvoda na jutarnje sate. Pacijente se treba savjetovati da pokušaju izbjegavati

drijemanje tijekom dana kako bi nadoknadili propušteni san jer dugoročno ta navika dovodi do pogoršanja nesanice. (10,14)

5.1.2. Kontrola stimulusa

Terapija kontrole stimulusa vrsta je bihevioralne terapije koja polazi od pretpostavke da je nesanica uvjetovani odgovor na vremenske i okolišne čimbenike povezane sa spavanjem kao što su vrijeme polaska na spavanje, krevet ili spavaća soba. Ti čimbenici sami po sebi nisu uzrok nesanice već s vremenom postaju podržavajući čimbenici koje pacijent povezuje sa neuspješnim pokušajima usnivanja te mu zato izazivaju anksioznost i pobuđenost. Ova vrsta terapije stoga ima za cilj izvježbati pacijenta da s vremenom krevet i spavaću sobu ponovno počne asociirati sa brzim usnivanjem i odmorom te da razviju ustaljeni raspored spavanja i buđenja, što postizemo sljedećim instrukcijama:

- 1) U krevet idite samo kada ste pospani.
- 2) Ne koristite krevet za nikakve druge aktivnosti osim za spavanje i seksualni odnos (nemojte jesti, čitati, gledati televiziju, raditi na računalu i slično).
- 3) Ako nakon lijeganja u krevet ne zaspete kroz 15-20 minuta, ustanite i idite u drugu prostoriju, radite nešto drugo dok ne osjetite da ste pospani pa se vratite u krevet. Ukoliko opet ne možete zaspiti, ponovite postupak koliko god je puta potrebno.
- 4) Bez obzira na to koliko ste spavali prethodnih noći ili koliko ste umorni, pokušajte svaki dan staviti alarm i buditi se u isto vrijeme.
- 5) Nemojte drijemati tijekom dana.

Pokazalo se da kognitivno bihevioralna terapija koja uključuje terapiju kontrole stimulusa djeluje bolje od medikamentozne terapije u smislu smanjenja vremena potrebnog za usnivanje, i povećavanja omjera vremena provedenog spavajući naspram vremenu provedenom u krevetu, a navedeni učinci terapije bili su održani i nakon godinu dana. (2,14)

5.1.3. Restrikcija spavanja

Iduća vrsta bihevioralne terapije, terapija restrikcije spavanja, jedna je od najučinkovitijih metoda u terapiji nesanice. Cilj ove vrste terapije je skraćivanje vremena provedenog u krevetu i povećavanje efikasnosti spavanja. Kao i kod terapije kontrole stimulusa, ovaj pristup pomaže pacijentu da ponovno krevet asocira samo sa pospanošću i spavanjem, umjesto da se satima okreće u krevetu i neuspješno pokušava zaspati. To postizemo tako da iz pacijentovog dnevnika spavanja ili u nedostatku istog iz anamneze odredimo prosječno vrijeme provedeno spavajući svake noći u zadnja dva tjedna. To prosječno vrijeme biti će nam tzv. *prozor spavanja* – vrijeme od odlaska u krevet do ustajanja. Prozor generalno ne smije biti manji od 5 sati. Osim toga, važno je i postaviti fiksno vrijeme ustajanja. (Primjerice, ako je pacijentu prosječno vrijeme spavanja / određeni prozor spavanja - 5 i pol sati, a najviše mu odgovara da svaki dan ustaje u 7 sati ujutro, on bi trebao ići na spavanje u 1:30) Zatim je važno da se svakih tjedan dana izračuna učinkovitost spavanja (omjer sati spavanja i vremena provedenog u krevetu, izražen u postotku). Ako je učinkovitost spavanja u proteklih tjedan dana bila veća od 85% prozor spavanja se uvećava za 15 do 30 minuta, a ako je pala ispod 80% prozor spavanja ćemo i dalje držati istim ili ga po potrebi smanjiti, ali opet ne ispod 5 sati. (Dakle ako je naš pacijent od 5 i pol sati prozora spavanja spavao u prosjeku 5 sati dnevno, to je učinkovitost od preko 90 % i možemo mu za idući tjedan povećati prozor spavanja za dodatnih 15 minuta). Ovaj proces ponavlja se dok se ne postigne zadovoljavajući san. Svo vrijeme bilo bi poželjno da pacijent vodi dnevnik spavanja kako bi što točnije mogli računati učinkovitost. Ako je pacijent suradljiv i u stanju je uz vođenje dnevnika sam mijenjati prozor spavanja, ne mora dolaziti na kontrolu svaki tjedan što je svakako poželjno. (3,4)

Istraživanje provedeno na Novom Zelandu u 14 ordinacija obiteljske medicine pokazalo je da i pojednostavljena terapija restrikcije spavanja koja se sastojala od samo dva posjeta liječniku u razmaku od dva tjedna, uz pismene upute o samostalnom reguliranju prozora spavanja, dovela

do statistički značajnog poboljšanja simptoma nesanice u odnosu na kontrolnu skupinu pacijenata koje se samo educiralo o higijeni spavanja. Činjenica da liječnik obiteljske medicine koji je provodio edukaciju pacijenata nije prošao kroz nikakvu dodatnu edukaciju već je samo bio zainteresiran za to područje implicira da bi ovakva metoda mogla naći svoje mjesto u praksi uz prihvatljiv trošak te nešto više izdvojenog vremena. (20)

Iako se restrikcija spavanja općenito pokazala vrlo korisnom u liječenju nesanice, jedno istraživanje pokazalo je mogućnost nuspojava tj. povećanu vjerojatnost dnevne pospanosti i smanjenje psihomotorne budnosti i vremena reagiranja u početnim tjednima terapije. Zbog toga se savjetuje da pacijentima koji su i prije liječenja imali jako izraženu dnevnu pospanost početno odredimo nešto širi prozor spavanja. Također treba upozoriti pacijente da u prvih par tjedana budu oprezni u vožnji i sa svim aktivnostima koje zahtijevaju visoku razinu koncentracije i brzo reagiranje. (3,21)

5.1.4. Relaksacija

Tehnike relaksacije pokazale su se korisnima u smanjenju visoke razine fiziološke i kognitivne pobuđenosti često prisutnih kod pacijenata koji pate od nesanice. Postoje brojne tehnike relaksacije koje se mogu primjenjivati, od jednostavnijih do nešto kompleksnijih, s time da nema dovoljno dokaza koji bi nekoj od njih dali značajnu prednost u odnosu na druge. Dakle, kao i u slučaju kognitivne terapije, ne savjetuje se korištenje samo relaksacije u liječenju nesanice. Neke od najčešće primjenjivanih tehnika relaksacije su progresivna mišićna relaksacija, autogeni trening, duboko abdominalno disanje, *biofeedback*, trening vođene imaginacije, yoga, meditacija i *mindfulness* terapija. U kontekstu obiteljske medicine moramo razmišljati o vremenskoj ograničenosti pa bi osobito korisne mogle biti tehnike relaksacije kojima pacijenta možemo poučiti u kratkom vremenu, kao što su tehnike progresivne mišićne relaksacije i dubokog disanja. (4,10)

Tehnika dubokog ili abdominalnog disanja svakako je jedna od najjednostavnijih metoda relaksacije. Pacijenta se savjetuje da u ležećem ili uspravnom sjedećem položaju položi jednu ruku na prsa, a drugu na trbuh te da se usredotoči na disanje i pokuša disati tako da se ruka položena na prsni koš pri udisaju ne miče, a ruka na trbuhu prati udisaj i zatim polagani izdisaj. Može se zajedno s njim pokušati napraviti minuta do dvije ove vježbe a zatim ga potaknuti da kod kuće sam vježba duboko disanje, nekoliko puta kroz dan i prije spavanja. Savladavanje tehnike dubokog disanja stvara preduvjet za vježbe progresivne mišićne relaksacije u kojima pacijent naizmjenično pri udisaju napinje i pri izdisaju opušta pojedine mišićne skupine. Obično se savjetuje da se mišići napnu kroz 5-10 sekundi, ali ne toliko da izazove bol ili grčeve te da ih zatim naglo opuste i fokusiraju se na osjećaj opuštenosti kroz 10-20 sekundi prije nego prijeđu na iduću skupinu mišića. Pacijentu bi bilo dobro dati isprintane upute i popis mišićnih skupina koje treba vježbati i na koji način. Preporuča se raditi ovu vježbu jednom kroz dan i prije spavanja, a može se ponavljati i po potrebi. Treba biti oprezan kod pacijenata koji boluju od bolesti zglobova kod kojih bi ovakve vježbe mogle izazvati egzacerbaciju bolesti. Njima bi se trebale predložiti neke druge tehnike opuštanja ili samo blago napinjanje mišića u sklopu ove metode. (4,14,22)

5.1.5. Kognitivna terapija

Iako nema dovoljno dokaza da kognitivna terapija sama za sebe ima učinka u liječenju nesanice, pokazala se korisnom u kombinaciji sa bihevioralnim terapijama. Cilj ove vrste terapije je promijeniti pacijentova pogrešna bazična vjerovanja i stavove o spavanju. Neke od takvih misli i pogrešnih uvjerenja su primjerice nerealistična očekivanja od spavanja, kada pacijenti pogrešno misle da svaku noć moraju spavati minimalno 8 sati ili pak uvećavanje posljedica nesanice i uvjerenje da im nakon neprospavanih noći cijeli dan propada i nisu u stanju ništa raditi. Očajnički pokušaji da si pomognu koji ne dovode do poboljšanja mogu biti veliki izvor tjeskobe. Pacijenti stoga nerijetko upadaju u začarani krug u kojem nesanica dovodi do stresa,

tjeskobe i zabrinjavajućih misli koje ju dodatno pogoršavaju. Upravo nam u prekidanju tog začaranog kruga dobro može poslužiti kognitivna terapija koju možemo primijeniti razgovorom i savjetovanjem. Potrebno je utvrditi pogrešna uvjerenja specifična za pacijenta te s empatijom i razumijevanjem objasniti zašto ona nisu točna, ali mu isto tako i dati alternativu – primjerice, reći da smo svi različiti te da je sasvim normalno spavati samo šest sati dnevno, ako se nakon toga osjećamo dobro. Korisnim se pokazalo i vođenje dnevnika, odnosno poticanje pacijenata da prije spavanja zapisuju negativne i zabrinjavajuće misli i probleme, bez razmišljanja i brige o njima. Zapisivanje smanjuje preokupiranost mislima i brigama te olakšava usnivanje. (2,10)

6. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE NESANICE

Europske smjernice za dijagnostiku i liječenje nesanice iz 2017. preporučaju farmakološko liječenje nesanice u slučajevima kada kognitivno bihevioralne tehnike ne pomažu ili se zbog bilo kojeg razloga ne mogu primjenjivati. Prije početka liječenja nesanice obavezno treba provesti dodatne dijagnostičke postupke kako bismo, ako je to moguće, otkrili i liječili njen uzrok. U slučajevima kada terapija ne djeluje vrlo je važno je procijeniti postoji li neka druga bolest u podlozi, bilo somatska ili psihička. (3,23)

Uzevši u obzir činjenicu da je nesanica kompleksan poremećaj kroničnog tijeka koji nije uvijek moguće liječiti nefarmakološkim mjerama, ukazala se potreba za pronalaskom lijeka koji će biti siguran i učinkovit u kroničnom liječenju nesanice. Svaki psihotropni lijek sedativnih svojstava, ako se primijeni uvečer, ima potencijalni hipnotski učinak. No, omjer učinkovitosti i nuspojava određuje njegovu primjenjivost u praksi. Idealni hipnotik djelovao bi na skraćivanje latencije usnivanja, produljenje sna i poboljšanje njegove kvalitete, smanjenje broja buđenja tijekom noći te bi povoljno djelovao na dnevno funkcioniranje. Idealno bi bilo i da ima brz nastup djelovanja, ne izaziva toleranciju ni navikavanje, nema utjecaj na pamćenje i da inducira normalan san. Pošto idealni hipnotik još ne postoji, pri optimizaciji terapije od velike nam je

važnosti individualan pristup pacijentu. Pošto svi pacijenti nemaju nužno poremećaj svakog aspekta spavanja, možemo reći da bi idealan hipnotik bio onaj koji rješava pacijentov problem uz najmanje nepovoljnih popratnih učinaka. (2,23) Tablica 4 prikazuje neke opće naputke kojih se valja pridržavati kod primjene hipnotika u liječenju nesanice.

Tablica 4. Naputci za primjenu hipnotika (Izvor: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-simptomi/nesanica-i-pretjerana-pospanost-danju>)

Definirati jasnu indikaciju i cilj liječenja.
Propisati najnižu učinkovitu dozu.
Ograničiti primjenu na nekoliko tjedana
Individualizirati dozu za svakog bolesnika.
Primjenjivati manje doze u bolesnika koji također uzimaju depresiv SŽSa, starijih osoba i u bolesnika s bolestima jetre ili bubrega.
Izbjegavati primjenu kod sindroma apneje u snu ili bolesti dišnog sustava ili anamnestičkog podatka o zlorabi sedativa, u alkoholičara i trudnica
U bolesnika koji trebaju dugotrajno liječenje, razmotriti mogućnost isprekidane primjene.
Ako je moguće izbjegavati nagli prekid liječenja
Redovito reevaluirati liječenje; procijeniti učinkovitost i neželjene učinke.

U Republici Hrvatskoj za liječenje nesanice odobreni su lijekovi iz skupine benzodiazepina i nebenzodiazepinskih hipnotika, melatonin i biljni pripravci (ekstrakt valerijane i hmelja). U nekim zemljama za liječenje nesanice odobreni su i drugi lijekovi, primjerice doksepin, prometazin, ramelteon i suvoreksant. Primjenu lijekova u liječenju nesanice koji nemaju službeno odobrenje za tu indikaciju nazivamo tzv. *off-label* primjenom. Takvi lijekovi su neki antidepresivi, antipsihotici ili antihistaminici. Učinkovitost i sigurnost većine tih lijekova nije testirana na pacijentima koji boluju od nesanice. Trenutne smjernice govore u prilog samo propisivanju benzodiazepina, nebenzodiazepinskih hipnotika i nekih sedirajućih antidepresiva, ali isključivo kratkoročno (do 4 tjedna) zbog mogućih nuspojava i nedovoljnih dokaza o njihovoj koristi u dugotrajnom liječenju. (3,23,24)

6.1. Benzodiazepini

GABA ili gama-aminomaslačna kiselina je glavni inhibitorni neurotransmitter središnjeg živčanog sustava, a GABA receptori nalaze se u svim regijama mozga pa tako i u lateralnoj preoptičkoj regiji zaslužnoj za regulaciju spavanja. GABA_A receptori su transmembranski proteini sastavljeni od pet podjedinica koje okružuju kanal selektivno propustan za ione klora. Vezanjem GABA-e na aktivno mjesto na receptoru dolazi do povećanog utoka klora u ione i hiperpolarizacije. Benzodiazepini pozitivnom alosteričkom modulacijom GABA_A receptora povećavaju afinitet GABA-e za receptor čime povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala i pojačavaju inhibitorno djelovanje GABA-e na središnji živčani sustav. Benzodiazepini imaju anksiolitičko, hipnotičko, miorelaksirajuće i antikonvulzivno djelovanje. Osim što skraćuju vrijeme usnivanja, smanjuju razdoblja budnosti te produljuju trajanje i kvalitetu sna zbog čega se i koriste kod nesanica karakteriziranih teškim uspavlivanjem, čestim buđenjima tijekom noći ili preranim jutarnjim buđenjem. Preporučaju se u liječenju nesanice ukoliko su nefarmakološke mjere neučinkovite ili se iz nekog razloga ne mogu provoditi te u slučajevima teške i onesposobljavajuće nesanice koja dovodi do snažne iscrpljenosti pacijenta. (2,3,23)

Lijekovi iz ove skupine imaju međusobno se znatno razlikuju u brzini eliminacije iz organizma pa nam tako lijekovi s kratkim poluvremenom eliminacije mogu dobro poslužiti u liječenju nesanice kod koje je problem teškoća usnivanja dok su oni dugog poluvremena eliminacije lijekovi izbora kod pacijenata koji imaju problema s buđenjem tijekom noći ili preranim buđenjem. Poluvrijeme eliminacije korelira i s rizikom za rezidualnu sedaciju (*hangover* efekt ili "mamurluk") – što je duže poluvrijeme eliminacije, veća je vjerojatnost da će doći do sedacije idućeg dana. (24,25) Od benzodiazepina dostupnih u Hrvatskoj, za liječenje nesanice indicirani su flurazepam, nitrazepam i midazolam, dok su diazepam, oksazepam i lorazepam indicirani u slučajevima nesanice udružene s anksioznošću. (26)

Česte nuspojave benzodiazepina su umor, somnolencija, vrtoglavica, zamagljen vid, glavobolja, gastrointestinalne smetnje, ataksija, anterogradna amnezija i konfuzija. (24,27)

Dugotrajna primjena ovih lijekova smanjuje zastupljenost dubokih stadija sna i REM faza sna što negativno djeluje na restorativnu ulogu spavanja i kognitivne funkcije, a u starijih osoba povećan je rizik od padova i prijeloma. Kod svih benzodiazepina rijetko može doći do paradoksalnih reakcija poput uznemirenosti, razdražljivosti, nasilnosti, hiperaktivnosti i nesanice, a tada je najbolje prekinuti s liječenjem. Nakon nekoliko tjedana terapije postoji mogućnost razvoja tolerancije na lijek zbog čega je potrebno uzimanje sve većih doza za postizanje istog učinka. Osim toga, nakon par tjedana može doći i do stvaranja psihičke i fizičke ovisnosti zbog čega liječenje treba ograničiti na maksimalno četiri tjedna, uključujući i vrijeme postupnog smanjivanja doza. Prestanak terapije uvijek mora biti postupan jer se nakon naglog prekida, čak i u pacijenata koji su na terapiji bili samo par tjedana, može pojaviti sindrom sustezanja i povratna ili '*rebound*' nesanica. Ona može biti još teža nego prije početka terapije te praćena promjenama raspoloženja, tjeskobom i nemirom. Takvi fenomeni povrata su prolazni, a češće ih vežemo uz primjenu kratkodjelujućih benzodiazepina. Svakako valja pacijente upozoriti na mogućnost njihove pojave kako ih ona ne bi iznenadila. Pacijentima je također vrlo važno napomenuti da ne smiju upravljati vozilima ili strojevima ako od uzimanja benzodiazepina nije prošlo barem 8 sati. (2,23,28)

Valja biti oprezan kod propisivanja benzodiazepina pacijentima koji pate od apneje u snu i kroničnih respiratornih bolesti zbog moguće depresije disanja, a zbog mogućeg antikolinergičkog učinka, potreban je oprez u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta. Kod starijih osoba i pacijenata s oštećenom bubrežnom i/ili jetrenom funkcijom treba razmišljati o prilagodbi doze zbog povećane bioakumulacije lijeka u organizmu što pojačava rizik od nuspojava. Zbog prethodno spomenute mogućnosti razvoja ovisnosti u pacijenata sa

anamnezom zlouporabe alkohola ili lijekova potreban je poseban oprez i izbjegavanje rutinskog izdavanja ponovljivih recepata. Ovi lijekovi kontraindicirani su kod trudnica i dojilja. (23,27)

6.2. Nebenzodiazepinski hipnotici ili "Z-lijekovi"

Poput benzodiazepina, i "Z-lijekovi" se vežu na benzodiazepinsko vezno mjesto GABA_A receptora i uzrokuju hiperpolarizaciju stanice. No, zbog vezanja za samo neke podjedinice tog receptora, djeluju selektivnije od benzodiazepina s time da im je djelovanje jače sedativno, a manje anksiolitičko. Selektivnost prema receptorskim podjedinicama i kraće poluvrijeme eliminacije ovih lijekova u odnosu na benzodiazepine karakteristike su odgovorne za manju sedaciju dan nakon uzimanja lijeka kao i za manje psihomotornih i neurofizioloških disfunkcija te manju vjerojatnost razvoja sindroma sustezanja nakon prekida uzimanja lijeka. Trenutno postoje četiri "Z-lijeka" - zaleplon, zolpidem, zopiklon i eszopiklon, od kojih je na našem tržištu dostupan samo zolpidem. (25,28)

Zolpidem je indiciran za kratkotrajno liječenje nesanice u odraslih, u situacijama kada je nesanica iscrpljujuća ili uzrokuje teške smetnje. Trajanje liječenja, kao i kod benzodiazepina, treba biti što je kraće i zajedno s razdobljem postepenog smanjivanja doze ne bi trebalo trajati dulje od četiri tjedna. Kontraindiciran je za primjenu u pacijenata koji boluju od miastenije gravis, u teškoj jetrenoj i respiratornoj insuficijenciji te kod sindroma apneje u snu. Također se ne preporučuje upotreba lijeka u trudnica i dojilja. (29)

Zaleplon je lijek kod kojeg je pojava rezidualne sedacije izuzetno niska jer mu je poluvrijeme eliminacije svega sat vremena, a nema ni aktivne metabolite, što ga čini pogodnim za liječenje nesanice kod koje je primarni problem teškoća usnivanja. Uz to, jedini je lijek iz ove skupine kod kojeg uopće nije zabilježena pojava sindroma sustezanja nakon obustave lijeka. Zbog posebnog načina interakcije s GABA receptorom, zopiklon je lijek koji ima niski potencijal za razvoj ovisnosti i tolerancije. (27)

Nuspojave nebenzodiazepinskih hipnotika ne razlikuju se značajno od nuspojava benzodiazepina, a uključuju sedaciju, vrtoglavicu i probleme s ravnotežom, anterogradnu amneziju, gastrointestinalne smetnje, halucinacije i paradoksalne reakcije prethodno opisane kod nuspojava benzodiazepina. Kod uzimanja visokih doza u rijetkim slučajevima može se javiti mjesečarenje i pridružena ponašanja kao što je hodanje, vožnja ili jedenje u snu pa na to pacijente treba posebno upozoriti i ako se takva ponašanja jave trebalo bi prekinuti liječenje. U uobičajenim dozama, "z-lijekovi" rjeđe uzrokuju umor te imaju manji učinak na smanjenje kognitivnih funkcija od benzodiazepina. Iako su meta analize randomiziranih kontroliranih istraživanja pokazale da su nuspojave zaleplona i zolpidema rjeđe i blaže od nuspojava benzodiazepina, generalno nema dovoljno čvrstih dokaza koji bi ovim lijekovima dali značajnu prednost u odnosu na benzodiazepine te se smatra da bi se u nedostatku dokaza o razlici učinkovitosti između pojedinih "z-lijekova" i kratkodjelujućih benzodiazepina trebao propisati najjeftiniji lijek. (23,25,27,28)

6.3. *Off label* uporaba lijekova u liječenju nesanice

Zbog svih navedenih nuspojava i neželjenih posljedica primjene hipnotika, kao i brzog razvoja tolerancije i ovisnosti, ukazala se potreba za propisivanjem lijekova koji će imati slični hipnotski učinak, ali će biti sigurniji u dugotrajnom liječenju nesanice. *Off label* uporaba lijeka podrazumijeva njegovu uporabu u neodobrenim dozama, oblicima, skupinama pacijenata, putevima primjene ili indikacijama. (30) Kada govorimo o *off label* propisivanju lijekova za nesanicu, obično se radi o sedirajućim antidepresivima, antihistaminicima, pa čak i antipsihoticima i antikonvulzivima.

Antidepresivi se mogu primjenjivati u pacijenata kod kojih je u sklopu depresivnog poremećaja nesanica izražen simptom, ali i kod izolirane nesanice, a najčešće se koriste amitriptilin, trazodon i mirtazapin. Doze su obično niže od doza za liječenje depresije. Djelotvornost im je nešto slabija u odnosu na benzodiazepine, a prednost je to što za razliku od njih ne izazivaju

ovisnost pa se mogu primjenjivati kroz duži period. No, s druge strane, ne postoji ni dovoljno dokaza za sigurnost i učinkovitost ovih lijekova u dugoročnom liječenju nesanice pa se kao i kod benzodiazepina liječenje treba ograničiti na nekoliko tjedana. (2,3) Cochrane sustavni pregled iz 2018. potvrdio je da nema dovoljno kvalitetnih dokaza za učinkovitost i opravdanost kratkoročnog niti dugoročnog propisivanja antidepresiva za nesanicu, a koje je u praksi zapravo dosta često. Također su naglasili da postoji potreba za provođenjem kvalitetnijih istraživanja primjene antidepresiva za nesanicu, s uključenjem većeg broja pacijenata i to upravo u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. (31)

Antihistaminici za poznatu nuspojavu imaju pospanost zahvaljujući čemu mogu djelovati kao hipnotici i pridonijeti lakšem usnivanju. No, brzo se razvija tolerancija na ove učinke lijeka pa bi pacijenti trebali povišati dozu što sa sobom nosi druge, neželjene nuspojave. Ne postoje meta analize koje bi potvrdile učinkovitost liječenja nesanice antihistaminicima, a ukoliko se ipak odlučimo za njihovu upotrebu u liječenju, ono mora trajati kratko te se ne bi trebalo provoditi u starijih pacijenata i onih koji uzimaju još neki lijek sa antikolinergičkim djelovanjem (3,24).

Antipsihotici nove generacije kao nuspojavu također mogu imati sedaciju, zbog blokade H1 i α_1 receptora. Ovi lijekovi povećavaju ukupno vrijeme spavanja i trajanje dubokih stadija spavanja. Kvetiapin, olanzapin i ziprasidon u niskim dozama mogu se primjenjivati kao hipnotici no zbog izraženih nuspojava (poput disregulacije metabolizma glukoze, tardivne diskinezije i povećanog rizika za moždani udar u pacijenata s demencijom) smjernice ne govore u prilog njihovom korištenju za tu indikaciju. No, kod pacijenata koji boluju od shizofrenije ili bipolarnog poremećaja udruženih s nesanicom, propisivanjem sedirajućeg antipsihotika potencijalno jednim lijekom možemo liječiti oba poremećaja pa će kod tih pacijenata antipsihotik biti lijek izbora za liječenje nesanice. (2,25)

Antikonvulzivi gabapentin i pregabalin još nerazjašnjenim mehanizmima povoljno djeluju na spavanje. Ne postoje istraživanja koja dokazuju njihovu učinkovitost u liječenju nesanice, ali

neki radovi pokazali su da pregabalin može smanjiti simptome nesanice u pacijenata koji boluju od anksioznog poremećaja te fibromialgije, dok gabapentin ima povoljan učinak u sindromu nemirnih nogu. Oba lijeka dobro djeluju na bolne simptome i fibromialgiju pa je zapravo pitanje je li to populacija pacijenata s nesanicom na koju bi ovi lijekovi mogli imati povoljan učinak. Svakako su potrebna daljnja istraživanja koja bi razjasnila mehanizme djelovanja ovih lijekova i subpopulaciju pacijenata kod kojih bi imali povoljan učinak. (2,28,32)

Zaključno, o *off label* primjeni lijekova možemo razmišljati u slučajevima kada pacijenti uz nesanicu boluju i od neke bolesti za koju bismo taj lijek svakako mogli propisati ili kad sa uobičajenim hipnoticima ne postignemo zadovoljavajuće rezultate. (25) Trebamo biti svjesni činjenice da izostanak odobrenja regulatornih tijela za određenu indikaciju znači da nemamo dovoljno informacija o sigurnosti primjene lijeka u toj kliničkoj situaciji, a što sa sobom nosi veći rizik od nuspojava i neželjenih reakcija na lijek. Zato je važno da svako *off label* propisivanje lijeka bude zasnovano na znanstvenim dokazima i poduprto pažljivom kliničkom procjenom te da se obavezno prijavljuju sve nuspojave i neželjeni učinci lijeka. (30)

6.4. Ostali lijekovi

6.4.1. Melatonin i analozi melatonina

Melatonin je hormon kojeg sintetizira epifiza, a koji vezanjem za MT1 i MT2 receptore u suprahijazmatskoj jezgri hipotalamusa regulira cirkadijani ritam u čovjeka. Lučenje melatonina počinje kad pada mrak, a ponovno jenjava u jutarnjim satima pojavom svjetla. Starenjem se endogena produkcija melatonina smanjuje, što je jedan od razloga zbog kojih je nesanica česta pojava u osoba starije životne dobi. (32) Meta analize pokazale su da terapija egzogenim melatoninom značajno poboljšava kvalitetu i kvantitetu sna u usporedbi s placebo, ali isto tako da su mu učinci znatno slabiji od učinaka benzodiazepina i „Z-lijekova“. S druge strane, na preparate melatonina ne razvija se tolerancija, a imaju i povoljan profil nuspojava. (33)

U Hrvatskoj su registrirane tablete melatonina s produljenim oslobađanjem (Circadin®), a indicirane su kod bolesnika u dobi od 55 ili više godina kao monoterapija za kratkoročno liječenje primarne nesanice karakterizirane lošom kvalitetom sna. Preporučena doza je tableta od 2 mg jednom dnevno, 1-2 sata prije odlaska na spavanje, nakon obroka, a u toj dozi mogu se uzimati do trinaest tjedana. Treba izbjegavati kombinaciju ovog lijeka sa antidepresivom fluvoksaminom jer on povećava razinu melatonina. Lijekovi koji također mogu povisiti razinu melatonina su 5- ili 8-metoksipsoralen, cimetidin, estrogini i kinoloni. Circadin® može pojačati sedativna svojstva benzodiazepinskih i nebenzodiazepinskih hipnotika pa treba biti oprezan i s njihovom istodobnom primjenom. (34) Multicentrična randomizirana studija sponzorirana od strane kompanije koja je stavila na tržište lijek Circadin® iz 2007. na pacijentima starijim od 55 godina pokazala je da trodnevna terapija sa 2mg melatonina s produljenim oslobađanjem dnevno poboljšava kvalitetu i restorativnu ulogu sna te da nakon prestanka terapije nije došlo do sindroma ustezanja niti "rebound" nesanice. (35) Ipak, treba uzeti u obzir da Europske smjernice za dijagnostiku i liječenje nesanice nisu uvrstile preparate melatonina u svoje preporuke zbog njihove slabe učinkovitosti. (2)

Ramelteon je sintetski analog melatonina i snažan agonist MT1 i MT2 melatoninskih receptora. Ovaj lijek nije registriran na europskom tržištu, a u Sjedinjenim Američkim Državama indiciran je u liječenju nesanice kada postoji problem sa usnivanjem. Meta analize pokazale su da zaista smanjuje vrijeme potrebno za usnivanje, ali nije se pokazao učinkovitim u poboljšanju drugih aspekata nesanice. (24,32) Tazimelteon je analog melatonina dostupan na europskom tržištu pa tako i u Hrvatskoj pod imenom Hetlitz® u tvrdim kapsulama od 20mg. Indiciran je za liječenje poremećaja cirkadijalnog ritma budnosti i spavanja koji ne traje 24 sata, u potpuno slijepih odraslih osoba, kao kronična terapija. (36) Nema dovoljno studija ni dokaza koji bi upućivali na korist tazimelteona u liječenju nesanice. (32)

6.4.2. Antagonisti oreksinskih receptora

Oreksini ili hipokretini su hipotalamički neuropeptidi koji osim u regulaciji apetita, stresa i emocija imaju važnu ulogu u regulaciji spavanja i budnosti, a oreksinski neuroni ekscitiraju moždane regije uključene u procese budnosti i pažnje. Nova skupina lijekova za liječenje nesanice su dualni antagonisti oreksinskih receptora koji blokiraju vezanje oreksina A i B na njihove receptore OX1R i OX2R. Djelotvorni su u smanjivanju vremena potrebnog za usnivanje i povećanju ukupnog vremena provedenog spavajući, a istraživanja su pokazala da su sigurni i dobro podnošljivi te da nakon prestanka uzimanja ne dolazi do pojave sindroma ustezanja. Zbog specifičnog mehanizma djelovanja i disregulacije REM faze sna, nuspojave ovih lijekova mogu uključivati paralizu spavanja, halucinacije i simptome nalik katapleksiji. Zasad su kontraindicirani samo u pacijenata s narkolepsijom, a trebaju se primjenjivati s oprezom u žena, pretilih te pacijenata s respiratornim bolestima. Prvi i zasad jedini odobreni lijek iz ove skupine je Suvoreksant koji se pojavio na tržištu 2014., ali brojni drugi trenutno prolaze klinička ispitivanja i za očekivati je da će se uskoro biti u primjeni. Kod nas ovi lijekovi još nisu dostupni. (37,38)

6.4.3. Biljni pripravci

U Hrvatskoj je u liječenju nesanice odobren biljni pripravak koji sadrži suhe ekstrakte korijena odoljena (*Valeriana officinalis* L.) i cvijeta uzgojenog hmelja (*Humulus lupulus* L.) koji sinergistički djeluju na uspavljivanje. Valerijana je biljni lijek koji se tradicionalno koristi za ublažavanje stresa i nesanice. Mehanizam djelovanja nije sasvim jasan, ali neka istraživanja su pokazala da seskviterpenske kiseline kao što je valerijatna kiselina koju sadrži valerijana, sprječavaju razgradnju GABA-e. Zbog nedovoljno dokaza o učinkovitosti biljnih pripravaka, smjernice ne preporučuju njihovu primjenu u liječenju nesanice. Pošto je ovo bezreceptni pripravak, prije propisivanja hipnotika moramo pitati pacijenta koristi li kakve biljne pripravke pošto se ne preporuča njihova istodobna primjena. (2,23,39)

6.5. Farmakoterapija nesanice u pacijenata s kroničnim bolestima

Anksiozni i depresivni poremećaji najčešći su poremećaji komorbidni s nesanicom, a njihovi blaži oblici često se liječe u obiteljskoj medicini. Kod odabira lijekova moramo razmišljati postoji li mogućnost da jednim lijekom liječimo oba poremećaja. Tako kod pacijenata s anksioznim i depresivnim poremećajima možemo propisati dugodjelujuće benzodiazepine koji će osim na nesanicu djelovati i na simptome anksioznosti danju, ali moramo biti oprezni u starijih pacijenata jer zbog pojačane sedacije može doći do padova i lomova. Kod propisivanja dugodjelujućih benzodiazepina treba pažljivo nadzirati pacijente zbog nakupljanja lijeka i mogućeg predoziranja. (23) Neka istraživanja pokazala su da zolpidem dodan antidepresivu povoljno djeluje na nesanicu, ali bez učinka na simptome anksioznosti i depresije dok je eszopiklon dodan antidepresivu povoljno djelovao i na te simptome. U pacijenata s velikim depresivnim poremećajem benzodiazepini dodani antidepresivu pokazali su se dobrim izborom u liječenju nesanice. U početku povoljno djeluju i na simptome depresije, no taj učinak s vremenom se smanjuje. Kao što je prethodno bilo spomenuto, sedirajući antidepresivi mogu eliminirati potrebu za propisivanjem benzodiazepina kod nesanice komorbidne s depresivnim poremećajem. (7,25)

Ovisnost o alkoholu još je jedan od čestih psihijatrijskih komorbiditeta s nesanicom, a Hrvatska je nažalost statistički pri samom vrhu po konzumaciji alkohola po osobi godišnje. Kronična konzumacija alkohola zbog toksičnog učinka na mozak često uzrokuje nesanicu. Pacijenti ju često pokušavaju liječiti upravo alkoholom pa dolazi do stvaranja začaranog kruga. U liječenju nesanice povezane s bolestima ovisnosti svakako treba izbjegavati propisivanje benzodiazepina zbog visokog adiktivnog potencijala tih lijekova, a u liječenju nesanice udružene s alkoholizmom najučinkovitijim se pokazao antidepresiv trazodon.(2) Kod pacijenata sa nesanicom i posttraumatskim stresnim poremećajem također treba izbjegavati benzodiazepine

jer su relativno neučinkoviti, a pošto je u toj populaciji pacijenata čest komorbiditet s bolestima ovisnosti, tim više je to argument za izbjegavanje ovih lijekova. (25)

Preko 50% pacijenata koji boluju od kronične opstruktivne plućne bolesti pluća ima probleme sa spavanjem, uključujući nesanicu. Kod propisivanja benzodiazepina u tih pacijenata trebamo biti vrlo oprezni jer ovi lijekovi miorelaksirajućim djelovanjem povećavaju otpor u gornjim dišnim putevima, a centralnim djelovanjem smanjuju osjetljivost respiratornih centara na hipoksiju i hiperkapniju pa mogu dovesti do egzacerbacija kroničnih plućnih bolesti. Ipak, u pacijenata s blagom i srednje teškom bolesti, uz personaliziran pristup pacijentu i prilagođavanje doze, benzodiazepini se i dalje mogu primjenjivati, kao i "Z lijekovi" koji imaju manje respiratornih nuspojava. (40) Na kraju, sa svim lijekovima treba biti oprezan kod pacijenata sa bubrežnom i jetrenom insuficijencijom kod kojih treba pažljivo odrediti vrstu i dozu lijeka kako ne bi došlo do akumulacije lijeka i predoziranja.

7. RASPRAVA

Pri istraživanju literature i pokušaju da se iz brojnih kliničkih studija i preglednih radova izvuku one najbitnije informacije koje bi dale sažet i jasan pregled mogućnosti liječenja nesanice u obiteljskoj medicini nalazi se na nekoliko problema.

Vezano za farmakoterapiju, većina radova navodi i uspoređuje učinkovitost lijekova koji nisu dostupni u Hrvatskoj, zbog čega je teško izdvojiti lijekove koje liječnici kod nas mogu primijeniti, ali paziti da se spomenu i lijekovi za koji će možda u skorije vrijeme doći na naše tržište. To se prije svega odnosi na novije lijekove poput antagonista oreksinskih receptora ili ramelteon, ali i neke benzodiazepine koji kod nas nisu dostupni. Nažalost ne postoji dovoljno istraživanja, pogotovo novijeg datuma, koja bi ispitala prevalenciju i posljedice nesanice u domaćoj populaciji te uvijek aktualan problem neracionalnog propisivanja benzodiazepina.

Nadalje, potrebno je više istraživanja koja bi ispitala sigurnost primjene lijekova koji se trenutno primjenjuju *off label* u liječenju nesanice poput antidepresiva ili antipsihotika, kada su primijenjeni za ovu indikaciju. Isto tako postoji premalo istraživanja koja uspoređuju učinkovitost pojedinih komponenti kognitivno bihevioralne terapije. Iako se smatra da je ova vrsta terapije sigurna za primjenu, ipak se pokazalo da primjerice kod restrikcije spavanja može doći do pretjerane pospanosti i umora idućeg dana, baš kao i kod primjene lijekova. Potrebno je više istraživanja koja bi utvrdila dugoročnu učinkovitost ali i nuspojave ove vrste terapije, kao i dugoročnu učinkovitost i posljedice liječenja hipnoticima.

Zaključno, smjernice nam nalažu da je nefarmakološko liječenje metoda izbora u liječenju nesanice. No, u našem sustavu primarne zdravstvene zaštite, gdje liječnik po jednom posjetu na pacijenta može potrošiti u prosjeku oko 10 minuta, postavlja se pitanje koliko je ta metoda primjenjiva u praksi i na koji način. Kao što su istraživanja pokazala, nije nužno potreban stručnjak psihoterapeut kako bi provodio kognitivno bihevioralnu terapiju s pacijentima. Kada bi se liječnike ili medicinske sestre educiralo za provođenje takve terapije, individualno ili u grupi, to bi u početku zahtijevalo dodatna financijska sredstva, a i provođenje terapije u praksi trebalo bi liječnicima dodatno platiti. No, ako bi se pronašlo efikasno rješenje ono bi zasigurno dugoročno bilo isplativo i najbolje za pacijente. Stoga će u budućnosti veliki izazov predstavljati pronalazak optimalnog načina provođenja kognitivno bihevioralne terapije u obiteljskoj medicini. Za očekivati je da će veliku ulogu u tome imati terapije dostupne preko interneta, kao i da će relativno novije metode poput *mindfulness* terapije naći svoje mjesto u liječenju nesanice.

8. ZAKLJUČCI

- Nesanica nije samo simptom, već zaseban klinički entitet sa svojim čimbenicima rizika, etiologijom, kliničkom slikom i posljedicama.
- Nesanica je i važan, ali nedovoljno prepoznat javnozdravstveni problem. Unatoč vrlo ozbiljnim posljedicama koje može prouzročiti, pridaje joj se premalo pažnje te se nedovoljno radi na njenoj prevenciji.
- Prva linija liječenja nesanice moraju biti nefarmakološke mjere.
- Kognitivno bihevioralna terapija u početku liječenja ima podjednaku učinkovitost kao i hipnotici. No, učinci su joj dugotrajniji, a nuspojave i kontraindikacije minimalne.
- Zbog velikog broja pacijenata kao i vremenske ograničenosti liječnici obiteljske medicine ne stignu se posvetiti svakom pacijentu s nesanicom te ga adekvatno liječiti, zbog čega često dolazi do prekomjernog propisivanja hipnotika.
- Istraživanja su pokazala da i kratke intervencije u ordinacijama obiteljske medicine, zasnovane na kognitivno bihevioralnoj terapiji, mogu imati značajan učinak na poboljšanje kvantitete i kvalitete sna i smanjenje simptoma nesanice.
- Lijekovi su u liječenju nesanice indicirani tek kada se nefarmakološke metode pokažu neučinkovitima ili se iz nekog razloga ne mogu primjenjivati.
- Pri propisivanju hipnotika treba voditi računa o mogućim interakcijama s drugim lijekovima, kontraindikacijama, nuspojavama te razvijanju ovisnosti i tolerancije na lijek, a liječenje ne bi trebalo trajati duže od 4 tjedna.
- Posebnu pažnju u smislu farmakoterapije treba posvetiti starijim pacijentima i pacijentima s kroničnim bolestima kako bi se po potrebi prilagodila doza i izabrao lijek koji neće izazvati pogoršanje kronične bolesti, a ako ju je moguće provesti, ovi pacijenti idealni su kandidati za kognitivno bihevioralnu terapiju.

SAŽETAK

Nesanica je najčešći poremećaj spavanja i jedan od češćih problema s kojima se pacijenti javljaju u ordinaciju obiteljske medicine, ali usprkos tome često ostaje neprepoznata i neadekvatno se liječi. Prevalencija varira od 5 do 30 % i u stalnom je porastu što je zabrinjavajuće obzirom da nesanica dovodi do pogoršanja svakodnevnog funkcioniranja te pada kvalitete života, a prepoznata je i kao čimbenik kardiometaboličkog rizika. Učestalost raste s dobi, češća je u žena i osoba slabijeg socioekonomskog statusa. U obradi pacijenata ključno je uzimanje detaljne anamneze spavanja, a za dijagnosticiranje kronične nesanice koriste se kriteriji iz trećeg izdanja „Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja“. Prva linija u liječenju nesanice su nefarmakološke metode, odnosno kognitivno bihevioralna terapija koja kombinira kognitivnu terapiju sa bihevioralnim terapijama poput edukacije o higijeni spavanja, terapije restrikcije spavanja i kontrole stimulusa te relaksacijom. Ova vrsta terapije pokazala se vrlo učinkovitom, posebice u starijih pacijenata, zbog minimalnih nuspojava i činjenice da ne pridonosi polifarmaciji. Uz malo dodatne edukacije i izdvojenog vremena, lako se može primjenjivati i u obiteljskoj medicini. Za farmakološko liječenje nesanice u Hrvatskoj su odobreni lijekovi iz skupine benzodiazepina, nebenzodiazepinskih hipnotika, melatonin i biljni pripravci, a od *off label* lijekova smjernice preporučaju korištenje samo nekih sedirajućih antidepresiva. Za razliku od nefarmakoloških metoda koje se mogu skoro bez kontraindikacija primjenjivati u svih pacijenata, kod propisivanja lijekova za nesanicu treba dobro proučiti interakcije s drugim lijekovima i kontraindikacije za njihovu primjenu, posebno u starijih pacijenata i kroničnih bolesnika.

Ključne riječi: nesanica, obiteljska medicina, kognitivno bihevioralna terapija, farmakoterapija

SUMMARY

Insomnia is the most common sleep disorder and one of the most common complaints encountered in family medicine. Still, it is often underdiagnosed and inadequately treated. Prevalence rates vary from 5 to 30 % in general population. Constant increase in prevalence is concerning because not only does insomnia lead to worsening in everyday functioning and quality of life, it is also recognized as a cardiometabolic risk factor. Incidence increases with age and it is encountered more frequently in women and people of lower socioeconomic status. Patient assessment has to include a detailed history of sleep problems and diagnosis should be based on the criteria from the third edition of “International classification of sleep disorders”. First line of treatment is non-pharmacologic and includes cognitive behavioral therapy which combines cognitive therapy with behavioral therapies like sleep hygiene education, sleep restriction therapy, stimulus control therapy and relaxation. It has proven to be very effective, especially in older patients, because it has minimal side effects and doesn't contribute to polypharmacy. With some additional education and time, it can easily be applied in family practice. Medications registered for insomnia in Croatia include benzodiazepines, nonbenzodiazepine hypnotics, melatonin and phytotherapeutics. Only several sedating antidepressants are recommended for *off label* use in treatment of insomnia. Unlike nonpharmacologic treatments that can be used almost without any contraindications in all patients, when prescribing insomnia medications we should be cautious of interactions with other medicines and contraindications for their use, especially in older patients and those with chronic diseases.

Key words: insomnia, family medicine, cognitive behavioral therapy, pharmacotherapy

LITERATURA

- 1) Begić D. Poremećaji spavanja i njihovo liječenje. *Medicus*. 2017; 26 (2): 209-14
- 2) Hodoba D. Poremećaji spavanja – sabrane teme s didaktičkom namjenom. Zagreb: Medicinska naklada. 2017.
- 3) Riemann D, Baglioni C, Bassett C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* [Internet]. 27.11.2017. [citirano 20.4.2019.]; 2017;26:675–700. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jsr.12594>
- 4) Goodie JL, Hunter CL. Practical guidance for targeting insomnia in primary care settings. *Cogn Behav Pract*. 2014; 21:261-8.
- 5) Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia: Prevalence, course, risk factors, and public health burden. *Sleep Med Clin*. 2013; 8(3): 281-97.
- 6) Wade AG. The societal costs of insomnia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010; 20(7): 1-18.
- 7) Grandner MA, Alfonso-Miller P, Fernandez-Mendoza J, Shetty S, Shenoy S, Combs D. Sleep: important considerations for the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016; 31(5): 551–65.
- 8) MSD priručnik simptoma bolesti: Nesanica i pretjerana pospanost danju. [Internet]. Split: Placebo d.o.o. [ažurirano 2014.; citirano 28.4.2019.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-simptomi/nesanica-i-pretjerana-pospanost-danju>
- 9) Shechter A, Kim EW, St-Onge MP, Westwood AJ. Blocking nocturnal blue light for insomnia: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2017; 96: 196-202.

- 10) Maness DL, Khan M. Nonpharmacologic management of chronic insomnia. *Am Fam Physician*. 2015; 92(12): 1058-64.
- 11) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders 3rd edition. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
- 12) Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap. 2014.
- 13) Gagnon C, Bélanger L, Ivers H, Morin CM. Validation of the insomnia severity index in primary care. *J Am Board Fam Med*. 2013; 26(6): 701-10.
- 14) Williams J, Roth A, Vathauer K, McCrae CS. Cognitive behavioral treatment of insomnia. *Chest*. 2013; 143(2): 554-65
- 15) Park KM, Kim TH, Kim WJ, An SK, Namkoong K, Lee E. Cognitive behavioral therapy for insomnia reduces hypnotic prescriptions. *Psychiatry investig*. 2018; 15(5): 499-504.
- 16) Edinger JD, Sampson WS. A primary care "friendly" cognitive behavioral insomnia therapy. *Sleep*. 2003; 26(2): 177-82.
- 17) Espie CA, MacMahon KMA, Kelly HL, Broomfield NM, Douglas NJ, Engleman HM et al. Randomized clinical effectiveness trial of nurse-administered small- group cognitive behavior therapy for persistent insomnia in general practice. *Sleep*. 2007; 30(5): 574–84.
- 18) Sandlund C, Hetta J, Nilsson GH, Ekstedt M, Westman J. Improving insomnia in primary care patients: A randomized controlled trial of nurse-led group treatment. *Int J Nurs Stud*. 2017; 72: 30-41.
- 19) Seyffert M, Lagisetty P, Landgraf J et al. Internet-delivered cognitive behavioral therapy to treat insomnia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet].

11.2.2016. [citirano 8.6.2019.]; 2016; 11(2): e0149139. Dostupno na:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149139>

20) Falloon K, Elley CR, Fernando A 3rd, Lee AC, Arroll B. Simplified sleep restriction for insomnia in general practice: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2015; 65(637): e508–e515.

21) Kyle SD, Miller CB, Rogers Z, Siriwardena AN, Macmahon KM, Espie CA. Sleep restriction therapy for insomnia is associated with reduced objective total sleep time, increased daytime somnolence, and objectively impaired vigilance: implications for the clinical management of insomnia disorder. *Sleep.* 2014; 37(2): 229–37.

22) Healthwise staff. Stress management: Doing progressive muscle relaxation [Internet]. 28.6.2018. [pristupljeno 4.6.2019.]. Dostupno na: <https://www.uofmhealth.org/health-library/uz2225>

23) Jablan J, Kordovan J, Jug M, Mucalo I. Farmakoterapija nesanice. *Farmaceutski glasnik.* 2015; 71(5): 215-28.

24) Neubauer DN, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Buttoo K, Monti JM. Pharmacotherapy of insomnia. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2018; 10: 1–7.

25) Asnis GM, Thomas M, Henderson MA. Pharmacotherapy treatment options for insomnia: A primer for clinicians. *Int J Mol Sci.* 2015; 17(1): 50.

26) Halmed: Baza lijekova [Internet] [Pristupljeno 12.6.2019.] Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>

27) Agravat A. ‘Z’-hypnotics versus benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Prog Neurol Psychiatry.* 2018; 22: 26-9.

28) Matheson E, Hainer BL. Insomnia: Pharmacologic therapy. Am Fam Physician. 2017; 96(1): 29-35.

29) Halmed: Lunata ® - sažetak opisa svojstava lijeka. [Internet] [pristupljeno 16.6.2019.]
Dostupno na: http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-297-298-13870.pdf

30) Bulović E. Off label uporaba [Internet] 28.8.2018. [pristupljeno 11.6.2019.]; Dostupno na: <http://www.martifarm.hr/off-label-uporaba/>

31) Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL et al.
Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018
[pristupljeno 12.06.2019.]. Dostupno na:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010753.pub2/full>

32) Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines:
pharmacology, clinical applications, and discovery. Pharmacol Rev. 2018; 70(2): 197-245.

33) Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment
of primary sleep disorders. PLoS One [Internet]. 17.5.2013. [citirano 10.6.2019.];
2013;8(5):e63773. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691095>

34) European Medicines Agency: Circadin ® - sažetak opisa svojstava lijeka. [Internet],
[pristupljeno 11.6.2019.] Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information_hr.pdf

35). Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep
quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no
withdrawal effects. J Sleep Res. 2007; 16(4): 372-80.

36) European Medicines Agency: Hetlioz ® - sažetak opisa svojstava lijeka. [Internet] [pristupljeno 11.6.2019.] Dostupno na:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hetlioz-epar-product-information_hr.pdf

37) Norman JL, Anderson SL. Novel class of medications, orexin receptor antagonists, in the treatment of insomnia - critical appraisal of suvorexant. *Nat Sci Sleep*. 2016;8:239–47.

38) Cooper CK. Orexin receptor antagonists: Novel hypnotic agents. *Mental Health Clinician*. 2014; 4(2): 73-7.

39) Halmed: Cirkulin Valerijana obložene tablete - sažetak opisa svojstava lijeka. [Internet] [pristupljeno 16.6.2019.] Dostupno na:

http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-145.pdf

40) Lu XM, Zhu JP, Zhou XM. The effect of benzodiazepines on insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of treatment efficacy and safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 675–685.

ŽIVOTOPIS

Andrea Štefić rođena je 14. srpnja 1994. godine u Koprivnici. Nakon završene osnovne škole upisuje gimnaziju „Fran Galović” u Koprivnici koju završava 2013. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci koji završava 2019. godine. Tijekom studija aktivno i pasivno sudjeluje na nekoliko studentskih i stručnih kongresa. U lipnju 2019. pohađa "Ljetnu školu intervencijske radiologije" u Rijeci, a u kolovozu iste godine odlazi na stručnu razmjenu u Slovačku, na odjel kardiologije u Bratislavi.